

Aus der Medizinischen Forschung im Hauptlaboratorium
der Schering AG Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Martin Kramer

ZUR ROLLE DER ANDROGENE IM ORGANISMUS
DER WEIBLICHEN RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jutta Kristukat
aus Mohrungen

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548824_0049

Aus der Medizinischen Forschung im Hauptlaboratorium
der Schering AG Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Martin K r a m e r

ZUR ROLLE DER ANDROGENE IM ORGANISMUS
DER WEIBLICHEN RATTE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jutta Kristukat
aus Mohrungen

Referent: Professosr Dr. med Martin K r a m e r

Korreferent: Professor Dr. med Jürgen Hammerstein



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der freien Universität Berlin

Promoviert am: 29.1.1971

INHALT

EINLEITUNG.....	3
MATERIAL UND METHODEN.....	7
ERGEBNISSE	11
I Cyproteronbehandlungen.....	11
II Einmalige Injektionen von Testosteron, Östradiol, HCG oder PMS allein oder in Kombination mit Cyproteron.....	18
III Kontinuierliche Gaben von HCG oder PMS allein oder in Verbindung mit Cyproteron..	21
IV Kontinuierliche Gaben von Testosteron allein oder in Verbindung mit Cyproteron...	31
V Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Testosteron, Mesterolone und Östradiol auf Uterus und Vagina.....	34
VI Histologie der Vaginalschleimhaut unter Testosteron allein und bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron und Östradiolundecylat.	40
VII Testosteron-, Mesterolone- und Cyproteronein- fluß auf den Öffnungstermin der Vaginen 21 Tage alter Ratten.....	40
DISKUSSION	45
ZUSAMMENFASSUNG	51
LITERATUR	53

A. EINLEITUNG

Über das Vorkommen von Androgenen im Organismus des Rattenweibchens liegen gesicherte und reproduzierbare Befunde vor. In Versuchen von BURKILL und GREENE (1939, 1941), ebenso von PONSE (1955) wurde die von der Nebennierenrinde unabhängige Androgenbildung bei der weiblichen Ratte aufgezeigt. Auch konnte die Androgenproduktion des Ovars durch Gonadotropine deutlich gesteigert werden: Neugeborene, mit Hypophysenextrakt behandelte Tiere zeigten bereits am 17. Lebenstag eine deutliche Klitoris hypertrophie. Ebenso vergrößerte sich nach HCG (Human chorionic gonadotropine) Gabe in weibliche Ratten implantiertes Prostatagewebe erheblich, solange die Ovarien belassen wurden (GREENE u. BURKILL 1939a und b).

Es begannen Diskussionen, inwieweit die im Ovar gebildeten Androgene eine Funktion für den Ablauf des Sexualzyklus, den Mechanismus der Ovulation und des Uteruswachstums der Ratte besitzen könnten. Einige Autoren nahmen an, daß diesen Hormonen bei der Zyklusregulation insofern eine Rolle zukomme, als sie am Follikelwachstum beteiligt oder für die Ovulation selbst notwendig sein könnten (GARENSTROOM u. de JONGH 1946; BUSCHBECK 1954; JUNKMANN 1959, 1962). JUNKMANN (1959) hielt sie - zumindest im Rattenorganismus - für das Einsetzen des Metöstrus verantwortlich.

Mit der Synthese des Cyproterons (1,2, α -Methylen-6-chlor-

$\Delta^6-17\alpha$ hydroprogesteron)(Anm. 1; Abb.1) wurde es möglich, diese Frage von neuem zu überprüfen, da dieses Steroid als ein kompetitiver Hemmer von Androgenen erkannt worden war. Bei zahlreichen Tierversuchen ergab sich, daß Cyproteron die Wirkung von endogenem und exogenem Testosteron auf das Wachstum der Prostata und der Samenolase beinahe völlig aufhob. Hierbei wurde die Gonadotropinsekretion nicht gehemmt. Im Allen - Doisy - Test ließen sich Östrogenwirkungen nicht nachweisen. Ebenso gelang es im Uteruswachstumstest antiöstrogene Eigenschaften auszuschließen. Ein direkter Antagonismus zwischen Cyproteron und endogenem sowie exogenem Testosteron an allen zentralen und peripheren Rezeptoren konnte als gesichert gelten. So ist die beim männlichen Tier unter Cyproteron beobachtete vermehrte Gonadotropinsekretion mit dem Ausbleiben der zentralen Hemmwirkung des Testosterons zu erklären. Im weiblichen Tier gelang es, die durch Androgene verursachte Ovulationshemmung durch gleichzeitige Cyproterongaben aufzuheben. Die durch Progesteron und Östrogene bewirkte Hemmung konnte demgegenüber nicht verhindert werden (JUNKMANN u. NEUMANN 1964; NEUMANN u. ELGER 1966; NEUMANN, ELGER, STEINBECK u. v. BERSWORDT-WALLRABE 1967).

Kürzlich von HOFFMANN und BREUER (1968) erhobene Befunde bei Versuchen mit Mikrosomenfraktionen von Rattentestes wiesen darauf hin, daß ein Teil der antiandrogenen Wirkung des Cyproterons mit der Hemmung von zur Testosteronsynthese notwendigen Enzymen zu erklären wäre. Jedoch fand man,

Anmerkung 1: Die Substanz wurde von Dr. R. Wiechert, Schering AG Berlin synthetisiert.

aß auch bei der Corticoidsynthese beteiligte Enzyme durch Cyproteron gehemmt wurden (HOFFMANN, BREUER u. NEUMANN 1968).

In der vorliegenden Arbeit sollte mit Hilfe dieses Androgenantagonisten untersucht werden, welche Rolle die endogenen Androgene der Ratte beim Uteruswachstum spielen und ob Androgene normalerweise am Ablauf des Sexualzyklus beteiligt sind.

Weitere Versuche sollten die Wirkung von Gonadotropin- und Androgenanalogie beschreiben. Dazu wurde neben Testosteron auch das synthetische Mesterolone (Abbildung 1) (1α -Methyl- 5α -androstan- 17β -ol- 3 -on) (Anm. 2) verwandt. Nach subcutaner Injektion entspricht die Androgenität dieser Substanz etwa der gleichen Mengen Testosterons (NEUMANN, WIECHERT, KRAMER u. RASPE 1966). Wie GERHARDS, GIBIAN und KOLB (1966) in Untersuchungen am Menschen mit C^{14} -markierten Substanzen fanden, entfielen nach i.v. Gabe von Mesterolone von den insgesamt im Harn ausgeschiedenen C^{14} -Aktivitäten 5 - 9 % auf Mesterolone. Bei entsprechenden Versuchen mit C^{14} -markiertem Testosteron wurde nur 1% der injizierten Menge als Testosteronglucuronid und Testosteronsulfat im Harn eliminiert. Auch zeigte Mesterolone im Vergleich zu Testosteron eine längere Verweildauer im Plasma.

Anmerkung 2: Die Substanz wurde von Dr. R. Wiechert, Schering AG Berlin, synthetisiert.

Auch war zu ermitteln, welchen Einfluß gleichzeitig mit Androgenen oder Gonadotropinen gegebenes Cyproteron auf Körper- und Organgewichte weiblicher Ratten verschiedenen Lebensalters hat.

Als Parameter dienten Uterus-, Ovar-, und Nebennierengewichte, sowie histologische Befunde an Uterus, Ovar und Vagina. Die Vaginen juveniler Tiere wurden auch hinsichtlich des Zeitpunktes ihrer Öffnung beobachtet.

B. MATERIAL UND METHODEN

I Tiermaterial

Benutzt wurden weibliche Sprague - Dawley Ratten (Anm. 3). Die Körpergewichte zu Versuchsbeginn lagen bei den juvenilen Weibchen zwischen 35 - 42 g, bei den erwachsenen zwischen 180 - 220 g. Bei einigen Versuchen richtete man sich nach dem Alter der Tiere.

Alle Weibchen wurden in Käfigen bei konstanter Zimmertemperatur (20 - 24°C) und standartisiertem künstlichem Licht (von 8⁰⁰ - 20⁰⁰) gehalten. Sie erhielten "Altromin - Ratten - pellets" und Wasser. Hypophysektomierte Tiere bekamen zusätzlich 5 % Glukose - Lösung, Haferflocken und Rinderpansen ad libitum.

II Substanzen (Abb. 1)

Es wurden die Androgene Testosteron und das synthetische Mesterolone (Anm. 2) verwandt, als Östrogene standen Östradiol-17 β und das Depotpräparat Östradiolundecylat zur Verfügung. Die Substanzen wurden ebenso wie die verwendeten Gonadotropine HCG (=human chorionic gonadotropine) und PMS (=pregnant Mare serum) von der Schering AG zur Verfügung gestellt. Während das HCG ausschließlich LH (=Luteinisierendes Hormon)-Aktivitäten besitzt, enthält PMS neben LH - zusätzlich auch FSH (=Follikelstimulierendes Hormon) - Aktivitäten. (v. BERSWORDT-WALLRABE, NEUMANN 1968). Um androgenen Reaktionen zu hemmen, verabreichte man Cyproteron.

Anmerkung 3: Zucht: Hagemann - Lemgo

Testosteron wurde in Sesamöl, Mesterolone, Östradiol und Cyproteron in einem Benzylbenzoat-Rhizinusölgemisch (1:4) gelöst. Als Vehikel galt eine 20 % Benzylbenzoat-Rhizinusöl Mischung. HCG und PMS wurden in 0.9% Kochsalzlösung injiziert. Alle Substanzen wurden sub cutan appliziert.

III Parameter

Die Angaben über Ovar- und Nebennierengewichte beziehen sich stets auf das Gewicht des frisch entnommenen Organs. Bei den Uteri dienten meist die Feuchtgewichte (d.h. frisch entnommenes Organ ohne Sekret), in besonders bezeichneten Fällen auch die Trockengewichte (d.h. nach 24 stündiger Lagerung im Brutschrank) als Parameter.

Die histologischen Schnitte wurden in der üblichen Methode nach Paraffineinbettung angefertigt und mit Haematoxylin und Eosin gefärbt.

Bei einigen Versuchen wurden Zykluskontrollen durch Beurteilen mikroskopischer Abstrichbilder vorgenommen. Dazu wurden die Tiere täglich zwischen 9⁰⁰ und 10⁰⁰ vaginal abgestrichen (Östrus: überwiegend verhornte Epithelzellen, Metöstrus: verhornte Epithelzellen und Leukozyten, Diöstrus: überwiegend Leukozyten, Proöstrus: überwiegend kernhaltige Epithelzellen).

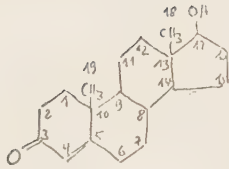
Ovulationen wurden nachgewiesen, indem etwa 24 Stunden nach auftreten eines Proöstrus im Vaginalabstrich Quetschpräparate der Tuben angefertigt wurden und in den Tubenschlingen die Eier registriert wurden.

IV Statistik

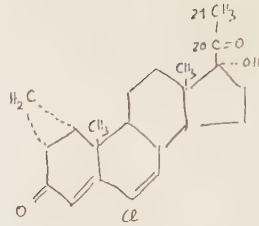
Die Mittelwerte wurden jeweils mit ihrem mittleren Fehler angegeben. Dieser wurde nach der Formel

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad , \quad \text{für} \quad S = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$$

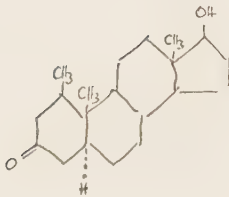
ermittelt. Die Signifikanz wurde nach der Student - Verteilung berechnet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % galt als signifikant (*), von weniger als 1 % als hochsignifikant (**).



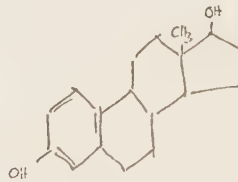
TESTOSTERON



CYPROTERON



MESTEROLON



ÖSTRADIOL - 17 β

Abbildung 1: Formeln der verwendeten Steroide

C. ERGEBNISSE

I Cyproteronbehandlungen

Beim neugeborenen Weibchen hemmten 1.25 mg Cyproteron/Tag , während der ersten beiden Lebenswochen gegeben, das Uteruswachstum um etwa 40 %. Das Körpergewicht blieb indessen nur um etwa 16 % gegenüber der Kontrolle zurück. Die Ovarien wurden im Gewicht nicht sonderlich beeinflusst, wohl aber die Nebennieren, deren Gewicht fast auf die Hälfte reduziert wurde im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten Kontrolltieren (Abb. 2). Histologisch ergaben sich für kein Organ auswertbare Unterschiede zwischen den Kontrollen und den mit Cyproteron behandelten Tieren. Die späteren Zyklen der Tiere waren regelmäßig und soweit kontrolliert, schienen die Ovulationen normal zu erfolgen.

Antianarogengaben (3.75 mg Cyproteron/Tag) zwischen dem 15. - 28. Lebenstag reduzierten Uteruswachstum und Nebennierengewichte ganz erneolich. Im Gegensatz dazu waren Ovar- und Körpergewichte bei Versuchs- und Kontrolltieren gleich (Abb. 3). Die Histologie von Uterus und Ovar ließ wiederum keinen Cyproteroneffekt erkennen. Auch zeigten spätere Zykluskontrollen und Ovulationsprüfungen keinen Hinweis auf einen gestörten Ablauf des Sexualzyklus.

Wurde das Cyproteron vom 21. Lebenstag an längere Zeit, also 7, 14, 21 und 28 Tage lang in Dosen von 10 mg/Tag gegeben, so blieb in allen Fällen das Uteruswachstum sehr deutlich hinter dem der unbehandelten Tiere zurück (Abb. 4). Nach drei und vier Wochen lagen die Werte am

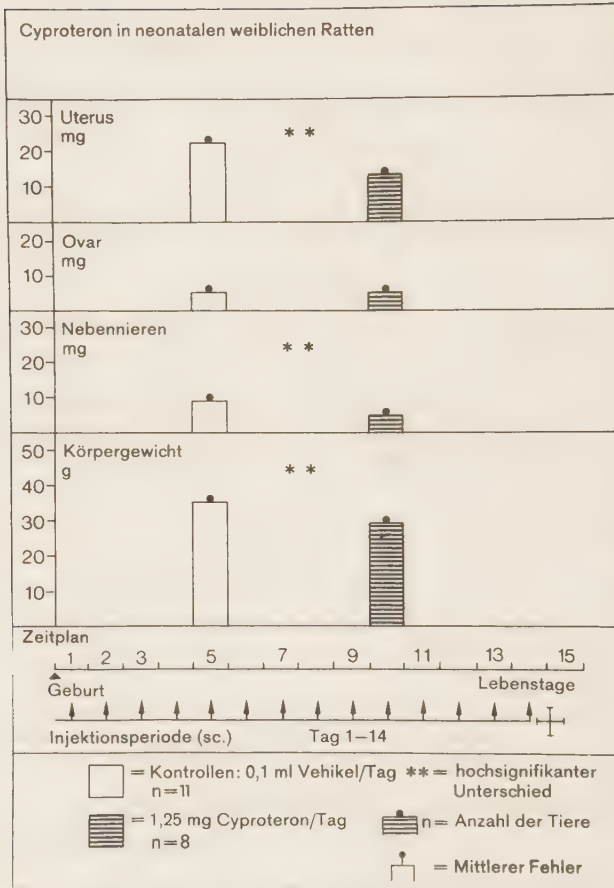


Abbildung 2:

Wirkung von Cyproteron auf das Uterus -,
 Ovar -, Nebennieren - und Körpergewicht
 neugeborener Ratten..

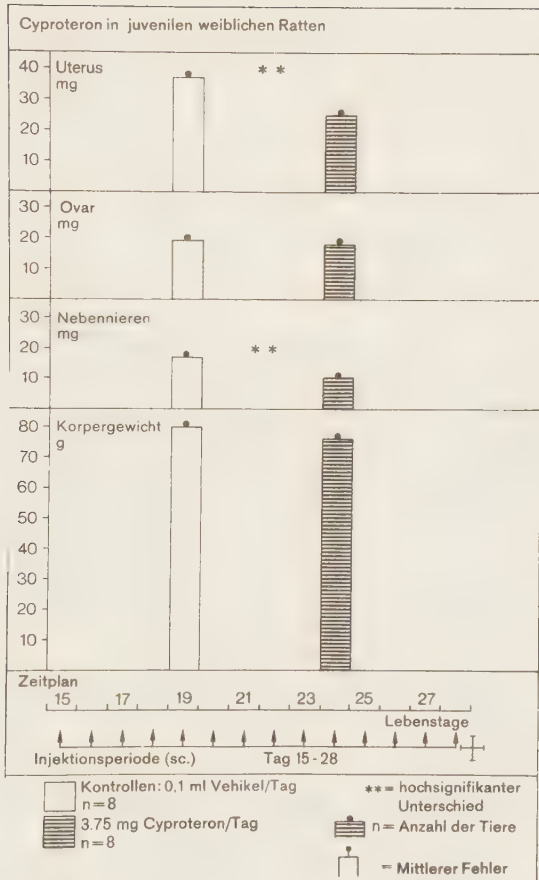


Abbildung 5:

Wirkung von Cyproteron auf das Uterus -,
 Ovar -, Nebennieren - und Körpergewicht
 juveniler Ratten (15 Tage alt bei Versuchs-
 beginn).

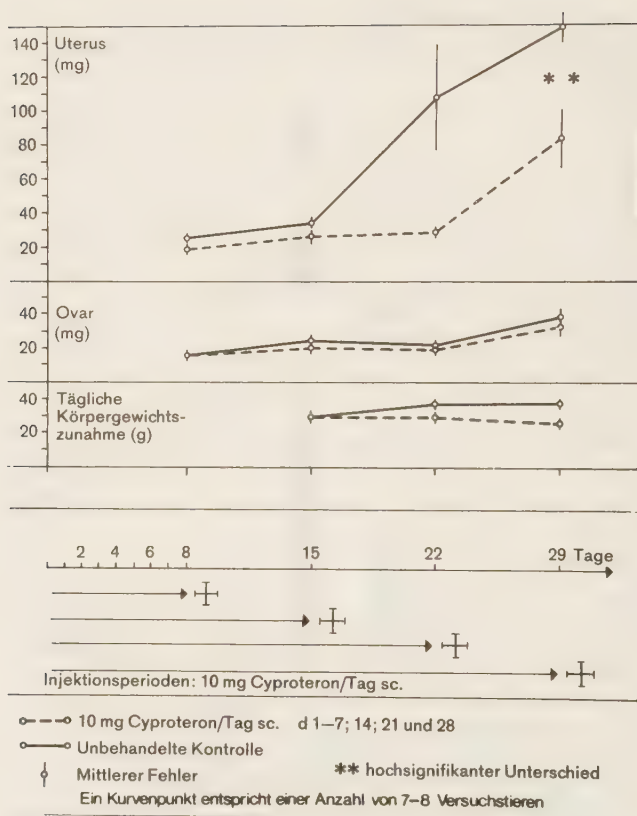


Abbildung 4: Wirkung kontinuierlicher Cyproterongaben auf Uterus-, Ovar- und Körpergewicht der juvenilen Ratte (35-42 g Körpergewicht, etwa dem 21. Lebenstag entsprechend, bei Versuchsbeginn)

weitesten auseinander. Bei den Kontrolltieren stieg das Uterusgewicht wegen der einsetzenden endogenen Östrogen - produktion steil an. Dieser starke Anstieg ergab sich auch bei den behandelten Tieren, jedoch setzte dieser um etwa 8 Tage später , in der dritten Behandlungswoche, ein. Die Ovar- und Körpergewichtsdifferenzen waren nicht signifikant, die Nebennierengewichte waren wiederum nach vierwöchigen Cyproterongaben bis zur Hälfte normaler Werte reduziert (Abb. 4).

Abbildung 5 zeigt die Wirkung von Antiandrogen auf den Zyklus der erwachsenen intakten Ratte. Die Abstriche der mit 10mg Cyproteron/Tag behandelten Weibchen zeigten verlängerte Östrusphasen: In der mit Venikel behandelten Kontrollgruppe dauerten etwa 86 % der insgesamt 50 Östrusphasen etwa 24 Stunden. Bei den restlichen Tieren betrugen sie etwa 48 Stunden. Von den mit Cyproteron behandelten Weibchen hatten knapp 40 % verlängerte Östrusphasen von 48 und mehr Stunden. Davon erstreckte sich der Östrus in drei Fällen über drei, in einem Fall über fünf Tage. Die übrigen 60 % der Weibchen hatten normale Östruszeiten von etwa 24 Stunden. Diese verlängerten Zyklen der mit Cyproteron behandelten Tiere ließen jedoch keine bestimmten Muster erkennen. (Abb. 5). Die Abstriche enthielten vom zweiten Östrustag an etwas kleinere, mehr rundliche Zellen als am ersten Tage, an dem das normale Bild der großen Hornzellen vorherrschte. Die Zellelemente des zweiten Östrustages waren jedoch nicht mit den Leukozyten zu verwechseln,

Abbildung 5

Wirkung von 0,2 ml Vehikel oder 10mg Cyproteron pro Tag auf den Zyklus der erwachsenen, etwa 200 g schweren Ratte.

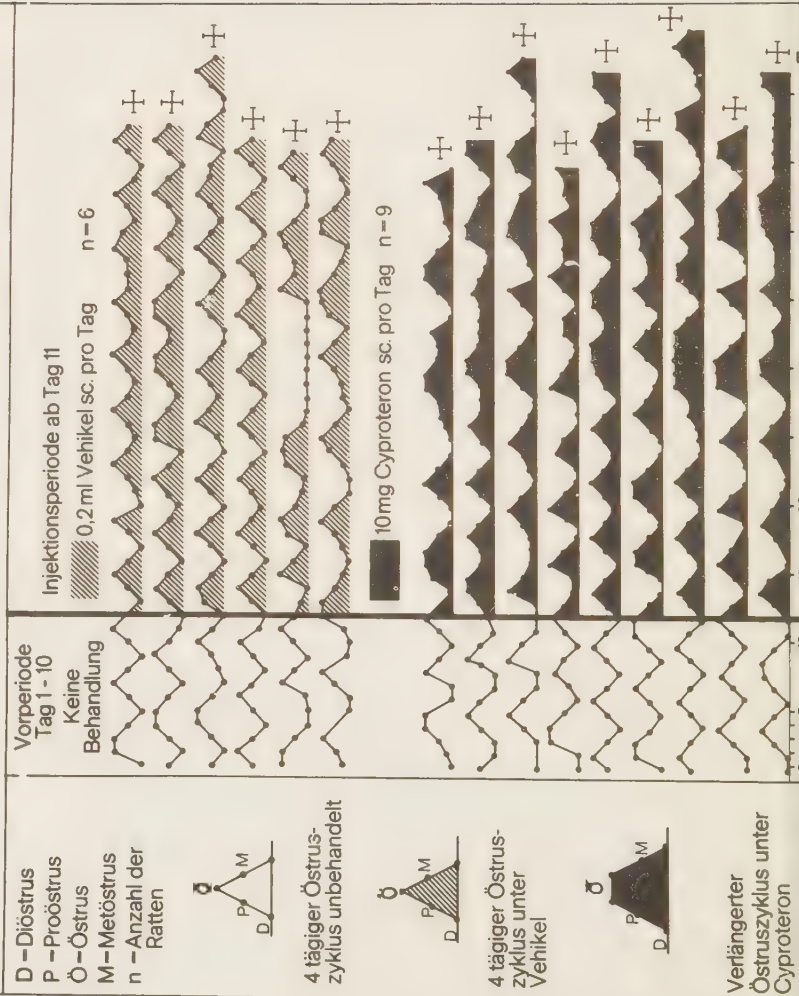


Tabelle 1: Wirkung von Cyproteron auf Uterus - und nebennierengewichte erwachsener ovariectomierter (=OE) und hypophys-ovariectomierter (= HE-OE) Ratten bei gleichzeitiger Östrogenbehandlung.

Anzahl der OE Ratten	Tägliche Dosis (sc.) Tag 1-7			Gewichte in mg		
	Östradiol μ g	Cyproteron mg	Vehikel ml	Uterus		Nebennieren
				trocken	feucht	
8	30	---	0.2	694 $\pm$ 73	135 $\pm$ 13	71 $\pm$ 5
8	30	10	---	619 $\pm$ 55	123 $\pm$ 12	79 $\pm$ 6
6	---	10	---	196 $\pm$ 14	44 $\pm$ 3	66 $\pm$ 4
5	---	---	0.2	172 $\pm$ 11	40 $\pm$ 3	65 $\pm$ 3

Anzahl der HE-OE Ratten	Tägliche Dosis (sc.) Tag 1-7			Gewichte in mg		
	Östradiol μ g	Cyproteron mg	Vehikel ml	Uterus		Nebennieren
				trocken	feucht	
6	30	---	0.2	421 $\pm$ 36	76 $\pm$ 7	35 $\pm$ 1
7	30	10	---	453 $\pm$ 24	79 $\pm$ 5	38 $\pm$ 3
5	---	10	---	160 $\pm$ 7	32 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2
5	---	---	0.2	150 $\pm$ 5	30 $\pm$ 1	39 $\pm$ 2

wie sie typisch während des Metöstrus auftreten. Die histologischen Schnitte der Ovarien zeigten keine Unterschiede zu denen der Kontrollgruppe.

Cyproteron ließ bei erwachsenen, ovariectomierten oder hypophys-ovariectomierten Ratten am Uterus keinen antiöstrogenen Effekt in Form von verminderten Gewichten erkennen (Tabelle 1).

II Einmalige Injektion von Testosteron, Östradiol, HCG oder PMS allein und in Kombination mit Cyproteron

1. Zeitlicher Verlauf des Uteruswachstums beim juvenilen intakten Tier.

Sowohl nach der einmaligen Gabe von Testosteron, wie auch nach Östradiol, HCG und PMS waren die Uterusgewichte innerhalb von 48 Stunden stark angestiegen: Unter 30 μ g Östradiol ergab sich ein kontinuierlicher Kurvenverlauf, mit Endwerten, wie sie nur noch unter dem Einfluß von 4 IE PMS zustande kamen. Zwar lagen die Gewichte der durch 4 IE HCG bzw 1 mg Testosteron schwächer stimulierten Uteri über jenen der unbehandelten Kontrollen, jedoch fiel auf, daß ein deutlicher Gewichtsanstieg erst nach 24 Stunden eingesetzt hatte (Abb. 6).

Das gleiche Experiment unter der jeweils zehnfachen Hormondosis ergab wiederum stark erhöhte Uterusgewichte nach 48 Stunden bei ähnlichem Kurvenverlauf. Im Gegensatz

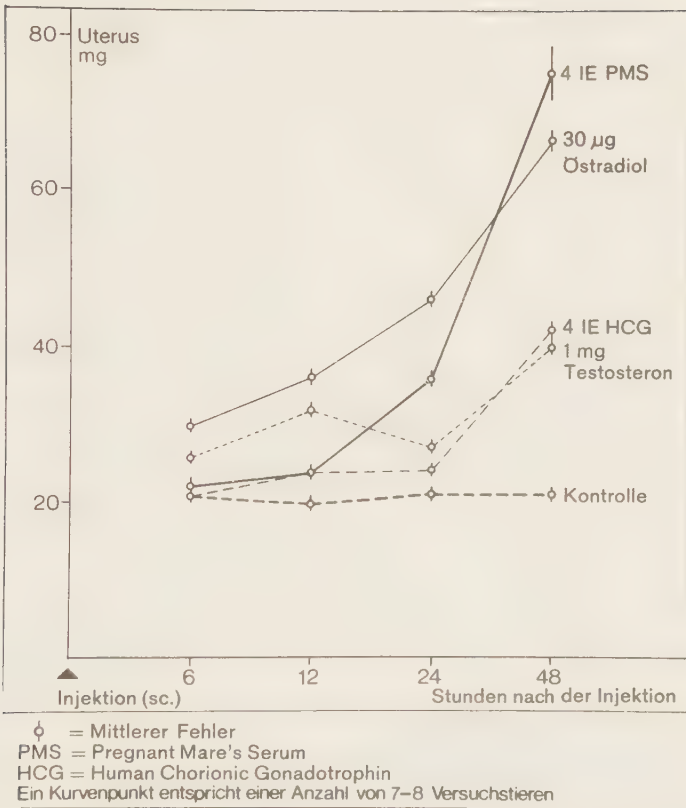


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Uteruswachstums nach einmaliger Injektion von 1 mg Testosteron, 30 µg Östradiol, 4 IE PMS bzw. 4 IE HCG bei der juvenilen Ratte.

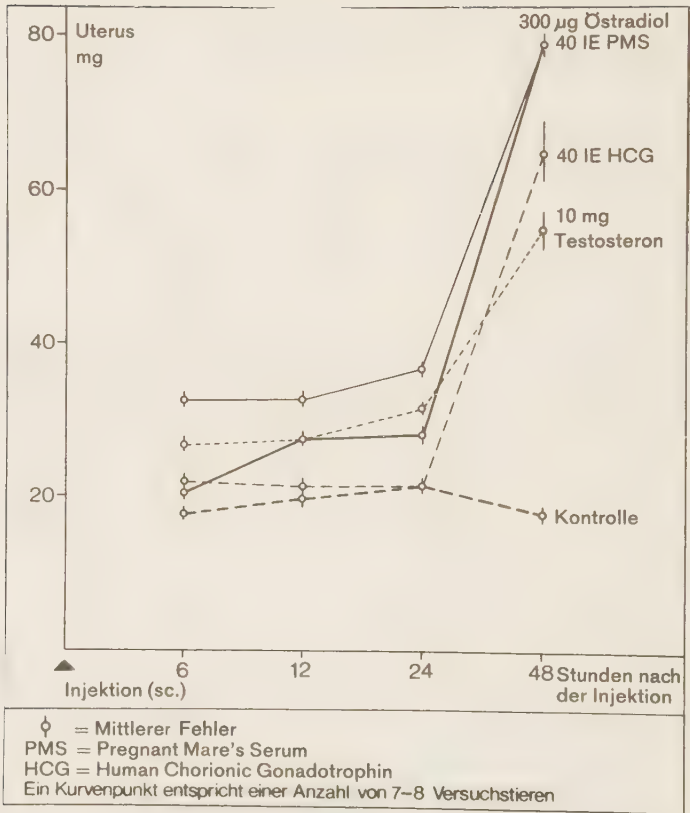


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Uteruswachstums bei der juvenilen Ratte nach einmaliger Injektion von 10 mg Testosteron, 300 µg Östradiol, 40 IE PMS bzw. 40 IE HCG.

zu der zunächst gewählten schwächeren Dosis wurden jetzt wesentlich höhere Uterusgewichte auch unter Testosteron (10 mg) und HCG (40 IE) registriert (Abb. 7).

2. Antagonistische Wirkung des Cyproterons

Gemessen wurden die Gewichtszunahmen des Uterus beim intakten, ovariectomierten (OE), hypophysektomierten (HE) und hypophys-ovariectomierten (HE-OE) Tier 48 Stunden nach Hormoninjektion. (Abb. 8 a und b)

Eindeutig erhöhte Uterusgewichte wurden in HE Tieren nur unter dem Einfluß von 4 IE HCG und 4 IE PMS angetroffen. Dieser Effekt blieb in Gegenwart von 10 mg Cyproteron aus. In den intakten Tieren wuchsen die Uteri unter 1 mg Testosteron und unter HCG geringfügig, unter PMS erheblich an. Gleichzeitig gegebenes Cyproteron reduzierte nur durch Testosteron bedingtes Uteruswachstum (Abb. 8a). Die unbehandelten und mit 10 mg Cyproteron behandelten intakten, OE, HE und HE-OE Tiere hatten stets die gleichen Uterusgewichte von etwa 18 - 22 mg. Eine einmalige Gabe von 50 µg Östradiol hob diese Werte auf etwa 62 - 75 mg an, zusätzlich injiziertes Cyproteron beeinflusste diese Werte nicht (Abb. 8 a und b).

III Kontinuierliche Gaben von HCG und PMS allein oder in Verbindung mit Cyproteron

Wurde bei juvenilen, hypophysektomierten Tieren HCG (4 IE bzw 40 IE) oder PMS (4 IE) an sechs aufeinanderfolgenden Tagen zusammen mit Cyproteron gegeben, dann erwies sich

Einfluß von 1×10 mg Cyproteron auf den Uterus
ovarektomierter (OE) und ovar-hypophysektomierter (HEOE)
juveniler Ratten (35–42 g Körpergewicht) bei gleichzeitiger
einmaliger Gabe von Testosteron (T), Östradiol, HCG oder PMS.

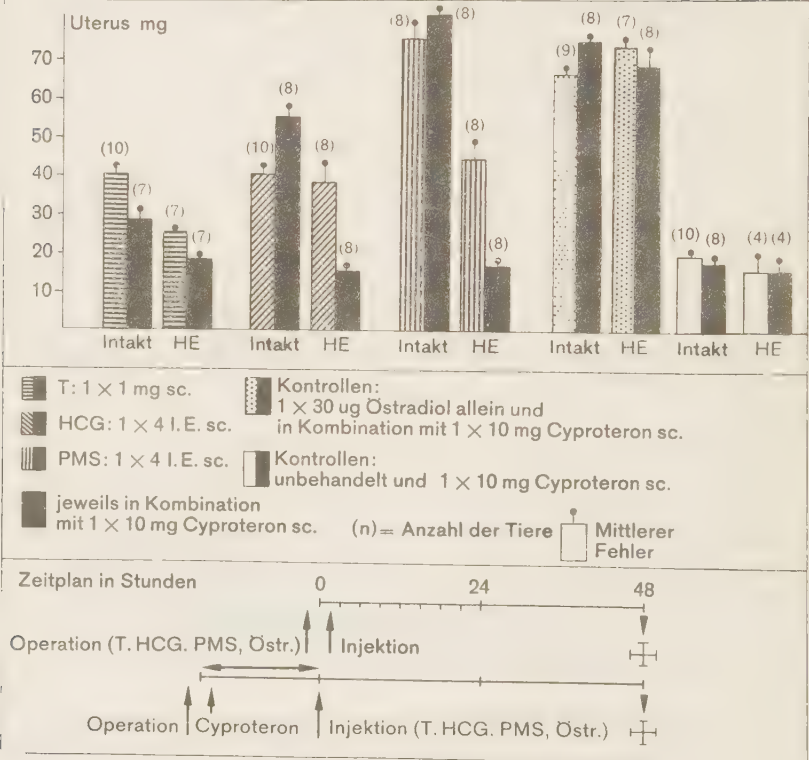
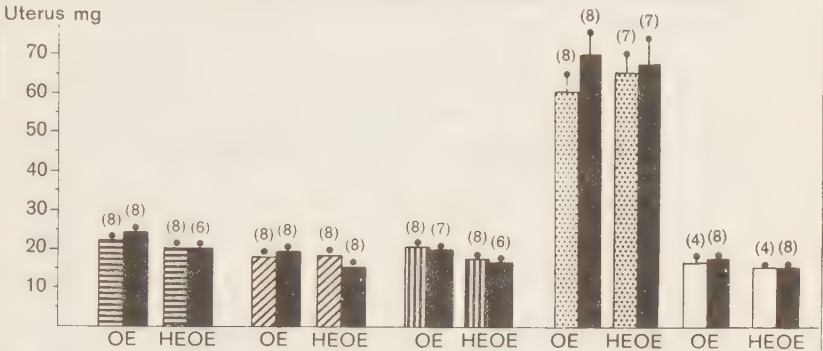


Abbildung 8a

Einfluß von 1×10 mg Cyproteron auf den Uterus
ovarektomierter (OE) und ovar-hypophysektomierter (HEOE)
juniler, Ratten (35–42 g Körpergewicht) bei gleichzeitiger
einmaliger Gabe von Testosteron (T), Östradiol, HCG oder PMS.



T: 1×1 mg sc. Kontrollen: unbehandelt und 1×10 mg Cyproteron sc.
 HCG: 1×4 I.E. sc. Kontrollen: $1 \times 30 \mu\text{g}$ Östradiol allein und in Kombination mit 1×10 mg Cyproteron sc.
 PMS: 1×4 I.E. sc. jeweils in Kombination mit 1×10 mg Cyproteron sc. (n) = Anzahl der Tiere Mittlerer Fehler

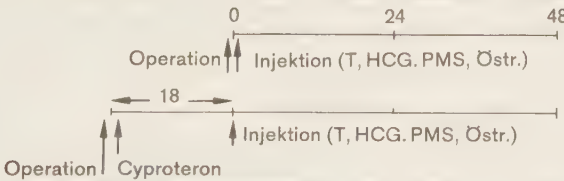


Abbildung 8b

das Antiandrogen im Bezug auf das Uteruswachstum als ein wirksamer Antagonist. Nur bei massiven PMS Dosen von 40 IE pro Tag reduzierten die 10 mg Cyproteron das stark stimulierte Uterusgewicht nicht mehr (Abb. 9 und 10). Die Ovargewichtnahmen je nach der gewählten einfachen (4 IE) oder zehnfachen (40 IE) Dosis teilweise ganz erheblich zu, ohne daß das gleichzeitig gegebene Cyproteron hierauf einen besonderen Einfluß gehabt hätte (Abb. 9 und 10).

Zu diesen auf Wägungen beruhenden Befunden deckte die Histologie von Uterus und Vagina der mit 4 IE Gonadotropin pro Tag behandelten hypophysektomierten juvenilen Ratten grundsätzliche Unterschiede in der Wirkung der Hormone auf: 4 IE HCG/Tag bewirkten am Uterusendometrium lediglich eine leichte Auflockerung des Stromas, die bei gleichzeitiger Cyproterontherapie (10 mg/Tag) nicht auftrat. Nach 4 IE PMS/Tag entstand wiederum ein aufgelockertes Endometrium, dessen Epithelzellen jedoch durch ihre Größe, ihr klares Zytoplasma und ihre basalständigen Zellkerne auffielen. Dieses Bild ist als ein Östradioleffekt zu werten, gegen den Cyproteron (10 mg/Tag) wirkungslos blieb (Bildtafel 1, Teil A).

An den Vaginen war nach 6 tägiger HCG Behandlung eine geringe Proliferation der Schleimhaut zu erkennen, deren oberste Schicht zum Teil aus granulierten Zellen bestand. Bei gleichzeitiger Antiandrogenbehandlung zeigte sich ein der Kontrolle gleichendes Bild (ein- bis zweiseichtiges Epithel mit dunklem Zellzytoplasma und

Antihypophysäre Effekte des Cyproterons an Uterus und Ovar der juvenilen hypophysektomierten (HE) Ratte (35–42 g Körpergewicht) bei niedrigen HCG und PMS Gaben.

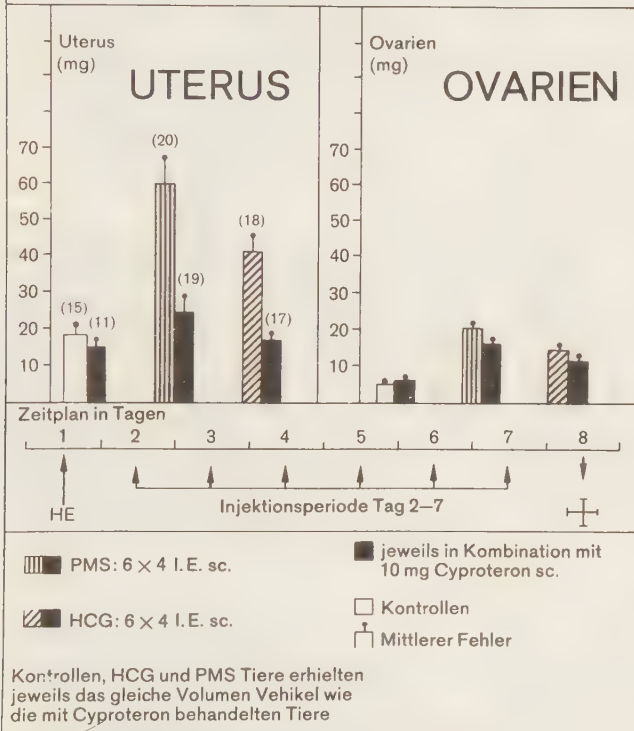


Abbildung 9

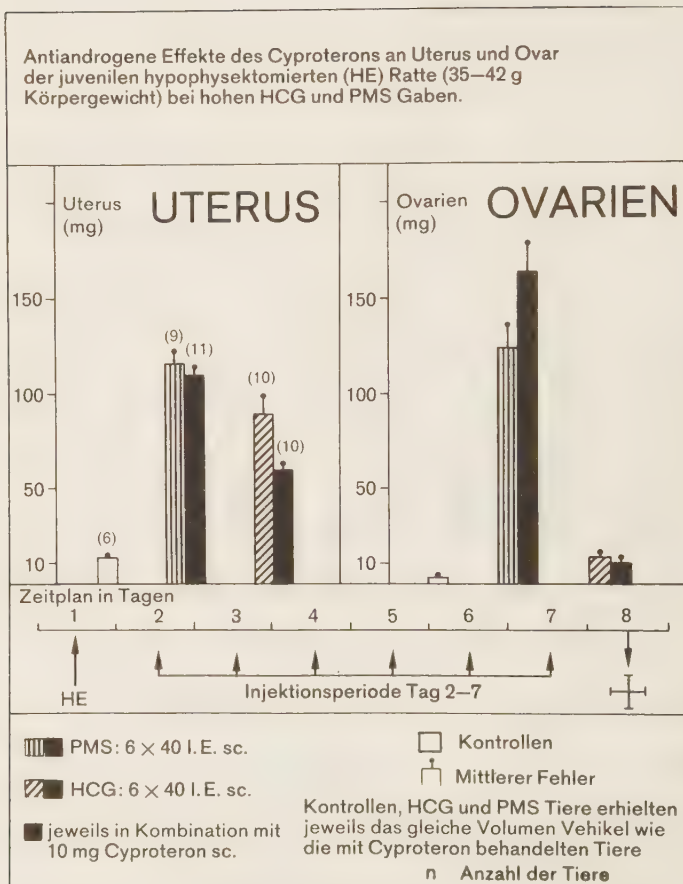
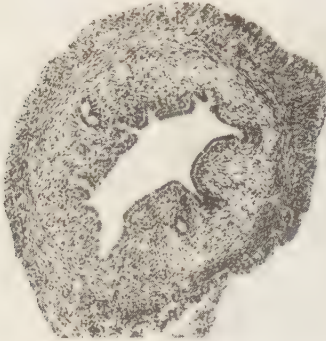


Abbildung 10

Bilutafel 1, Teil A (x 140)

Cyproteronwirkung am Uterus gonadotropinbehandelter hypophysectomierter juveniler Ratten nach 6 tagiger Hormongabe.



a

Kontrolle mit 0.2ml
Vehikel pro Tag be-
handelt.

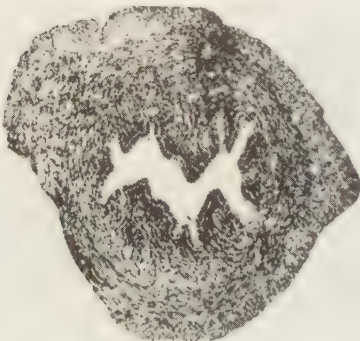
Starke Involution des
Uterus, dichtes Stro-
ma, kleine und dunkle
Epithelzellen mit
kompakten, mittel-
ständigem Kern.



b

4 IE HCG plus 0,2ml
Vehikel pro Tag.

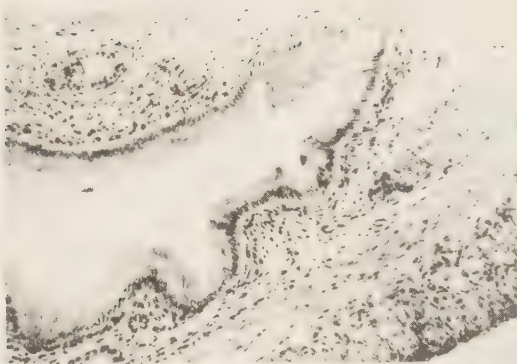
Das Stroma erscheint
leicht aufgelockert.



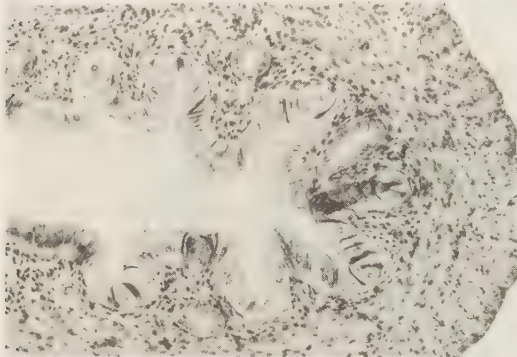
c

4 IE HCG plus 10 mg
Cyproteron täglich.

Das Bild gleicht
weitgehend dem der
kontrolle



k
4 IE PMS plus 0.2ml
Venikel täglich.
Ein stark vergrößertes
Endometrium,
aufgelockertes und
gut vaskularisiertes
Stroma, große und
helle Epithelzellen
mit basalständigen
Zellkern.

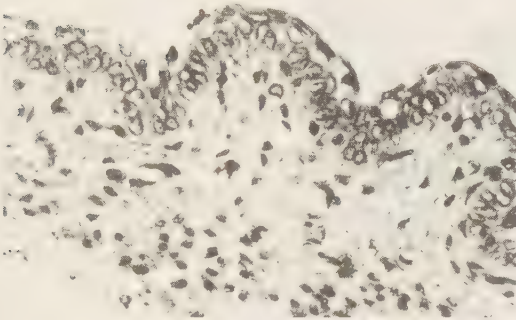


e
4 IE PMS plus 10 mg
Cyproteron täglich .
Das Bild gleicht a

Abbildung 1, Teil 3 (x 560)

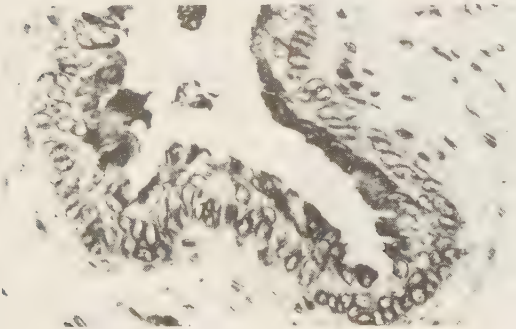
Cyproteronwirkung am Vaginalepithel gonadotropinbehandelter hypophysektomierter juveniler Ratten nach 6 tagi-

glicher Behandlung.



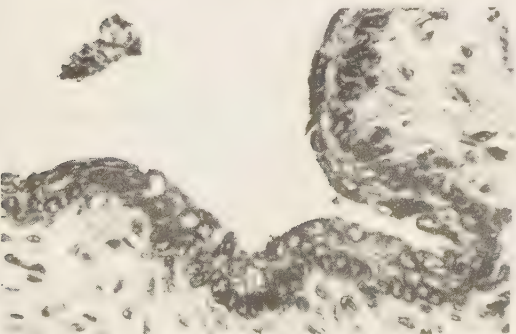
a

Kontrolle, mit 0.2 ml Vehikel pro Tag behandelt. Die Schleimhaut besteht aus einem ein- bis zweischichtigen Epithel, dessen Zellen ein dunkles Zytoplasma mit kompakten Kernen aufweisen.



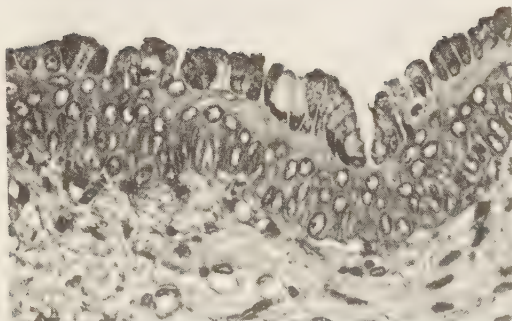
b

4 IE HCG plus 0.2ml Vehikel täglich. Die lumennahe Epithelschicht erscheint zum Teil granuliert.



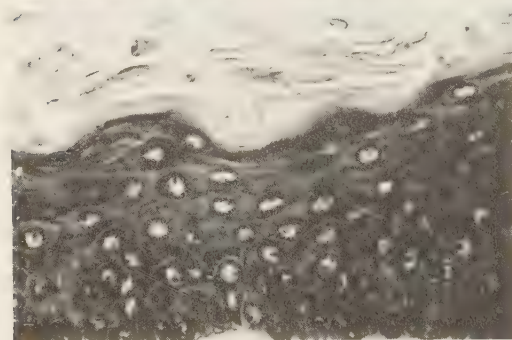
c

4 IE HCG plus 0.2ml 10 mg Cyproteron täglich. Das Bild ähnelt dem der Kontrolle.



a

4 IE PMS plus 0.2ml
Venikel taglich.
Deutliche Proläfe-
ration des Vaginal-
epithels, die lumen-
nane Schicht besteht
aus zylinderförmigen,
granulierten Schleim-
zellen.



e

4 IE PMS plus 10mg
Cyproteron pro Tag.
Es entsteht ein
mehrschichtiges, ver-
horntes Plattenepi-
thel.

kompakten Zellkernen) (Bildtafel 1, Teil B).

Die nach PMS Benandlung eintreten de Schleimhautproliferation führte zu einem 4 - 5 schichtigen Epithel mit hohen, großen Zellen und hellen Zellkernen. Die lumennahe Zellschicht wurde aus zylinderförmigen, granulierten Schleimzellen gebildet. Bei gleichzeitiger Cyproteronbehandlung bildete sich ein verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel aus, das gewöhnlich auch nach Östradioltherapie entsteht. (Bildtafel 1, Teil B).

Die Ovarien ließen nach HCG ein gut entwickeltes Interstitium erkennen, daneben fanden sich Primordial- und Sekundärfollikel. Nach PMS stellten sich zusätzlich auch Graaf'sche Follikel dar. An diesen Befunden änderte eine Cyproterongabe von 10 mg/ Tag nichts.

IV Kontinuierliche Gaben von Testosteron allein und in Verbindung mit Cyproteron.

Taglich über 7 bzw 14 Tage injiziertes Testosteron (1 mg pro Tag) steigerte die Uterusgewichte der juvenilen Ratte fortlaufend. Gleichzeitiges Cyproteron (10 mg/Tag) reduzierte zwar die Uterusgewichte, verhinderte aber nicht die kontinuierliche Zuwachsrate. Hierbei fiel auf, daß sich bei der intakten Ratte dieser antagonistische Effekt mit der Zeit erheblich verminderte. In den hypophys-ovarektomierten Tieren war er nur wenig ausgeprägt (Abb. 11). Aus Tabelle 2 sind bei den ergänzend auf-

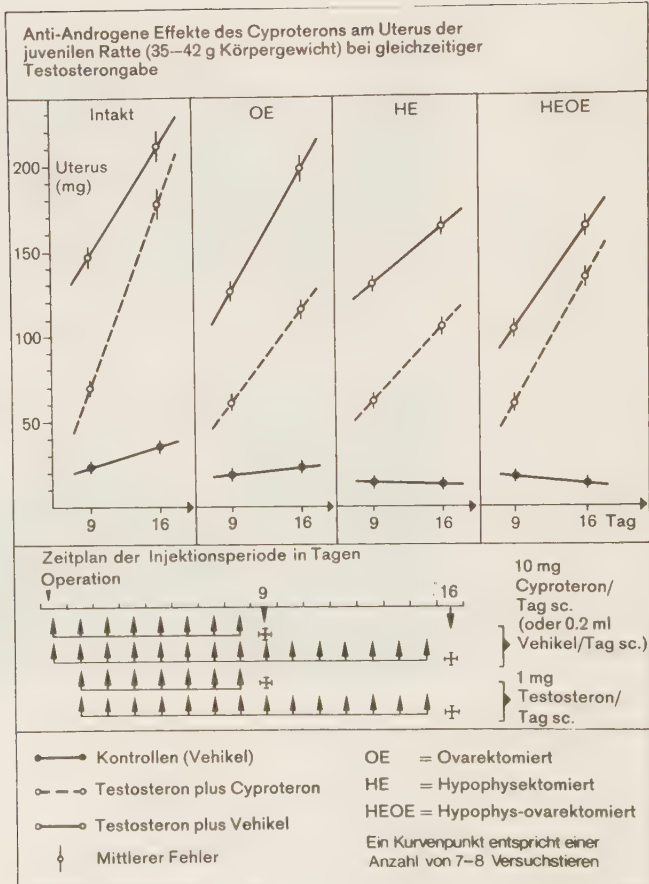


Abbildung 11

geführten Gewichten die Nebennieren der intakten und der ovariectomierten Ratten hervorzuheben: Unter Cyproteron sanken sie auf die Hälfte derjenigen der vergleichbaren Versuchsgruppen ab. Die Ovargewichte der intakten Tiere wurden unter Testosteron um etwa 50 % reduziert.

Gleichzeitiges Cyproteron erniedrigte diese Werte nur unwesentlich. In hypophysektomierten Tieren atrophierten die Ovarien erneulich (von 20 mg auf 5 mg nach 14 Tagen), Testosteron veränderte diesen Prozeß kaum. Bei zusätzlichem Cyproteron sanken die Gewichte jedoch auf den geringsten Wert von 4 mg ab. (Tabelle 2).

Histologie: Die nach Testosteron beobachtete Proliferation der Uterusmuskulatur wurde durch gleichzeitiges Cyproteron gehemmt. Bei den Ovarien intakter Weibchen fielen nach Testosteronapplikation große, zum Teil zystische Follikel auf, daneben fanden sich sowohl normale, als auch atrophisierte Sekundärfollikel. Im unoperierten hypophysektomierten Tier war die Follikelreifung nur bis zu Sekundärfollikelbildung zu verfolgen. Nach Testosteron atrophisierte ein großer Teil der Follikel. Wurde gleichzeitig Cyproteron gegeben, traten weder im intakten noch im hypophysektomierten Tier sichtbare Unterschiede in den Ovarien auf im Vergleich zur alleinigen Androgentherapie.

V Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Testosteron, Mesteroon und Östradiol auf Uterus und Vagina.

In der juvenilen hypophys-ovarektomierten Ratte liessen

sich die Uterusgewichte bei entsprechender Dosis innerhalb einer Woche mit Testosteron (1 mg/Tag), Mesterolone (1 mg/Tag), und Östradiol (50 µg/Tag) annähernd gleichmäßig steigern (Tabelle 3). Waren die Tiere nur ovariectomiert, dann lagen die Uterusgewichte bei der gleichen Dosis höher, wobei in diesem Fall Östradiol wirksamer war als Testosteron. Wurde jedoch der Quotient Trocken- zu Feuchtgewicht gebildet, ergab sich für beide Substanzen wiederum ein annähernd gleicher Wert (Tabelle 4).

Im histologischen Bild der hypophys-ovariectomierten Versuchstierreihe war nach Testosteron am Uterus (Bildtafel 2, Teil A) neben einer Myometriumverdickung ein vergrößertes, gefaltetes Endometrium sichtbar, mit reich durchblutetem und ödematös erscheinendem Stroma. Die basalständigen, kugligen Zellkerne der Zylinderepithelzellen zeigten ein lockeres Chromatingerüst. Nach Mesterolone traten die für Testosteron erhobenen Befunde ebenfalls auf aber in geringerem Maße. Die Endometriumepithelzellen waren jedoch schmal und hatten (ähnlich wie bei den Kontrolltieren) einen kompakten, mittelständigen Zellkern. Östradiol induzierte ein stark verdicktes Myo- und Endometrium. Das Schleimhautstroma war locker und ödematös, das Zylinderepithel schien lebhaft sekretorisch tätig zu sein, die Zellen waren breiter und angefüllt mit auscheinendem Zytoplasma.

Die Vaginalschleimhaut (Bildtafel 2, Teil B) wies nach Testosteron ein zwei- bis dreischichtiges Schleimzell-

Tabelle 3

Anzahl der HEOE Ratten n	Substanz (s.c.)	Dosis pro Tag Tag 1-7	Uterus	
			Gewicht in mg	Histologie Siehe Bildtafel 2 Abbildung
9	Testosteron	1 mg	84 ± 6	a
11	Mesterolone	1 mg	73 ± 3	b
8	Östradiol	30 µg	82 ± 7	c
9	Kontrolle	— —	16 ± 1	d

Effekte von Androgenen und Östradiol auf das Uterusgewicht
juveniler, 35-42 g schwerer, hypophysektomiert-ovarektomierter (HEOE) Ratten.

Tabelle 4

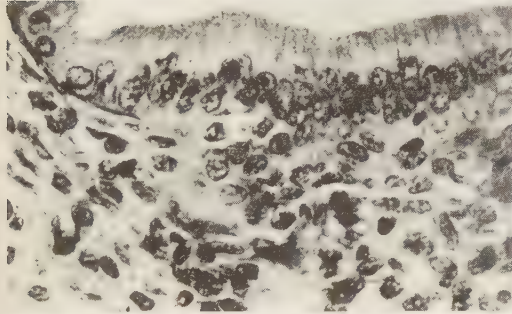
Anzahl der OE Ratten n	Substanz (s.c.)	Dosis pro Tag Tag 1-7	Uterusgewichte in mg		Quotient von Trocken- , „ Feuchtgewicht in %
			feucht	trocken	
9	Östradiol	30 µg	145 ± 9	26 ± 10	18
10	Testosteron	1 mg	100 ± 4	16 ± 1	16
14	Kontrolle	—	20.7 ± 2	4.1 ± 0.5	19

Effekte von Östradiol und Testosteron auf Feucht- und Trockengewichte des Uterus juveniler, ovarektomierter (OE) Ratten (35-42 g Körpergewicht).

Bildtafel -

Anarogen- und östrogenabhängige Vorgänge an Uterus und Vagina hypophys-ovarektomierter juveniler Ratten

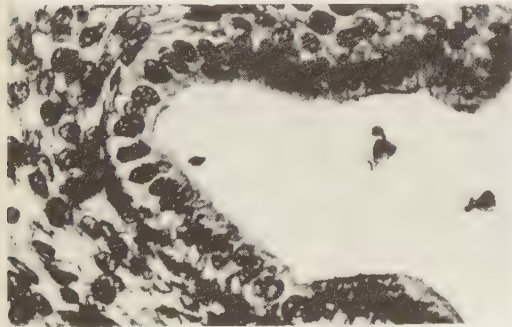
Teil A (x 560) Uterusepithel



a

1 mg Testosteron s.c.
über 7 Tage.

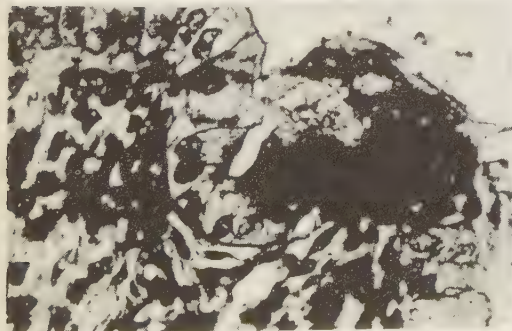
Höhe Zylinderepithel-
zellen mit basal-
ständigen Kernen,
dazu verbreitetes
Endometrium.



b

1 mg Mesterolone s.c.
über 7 Tage.

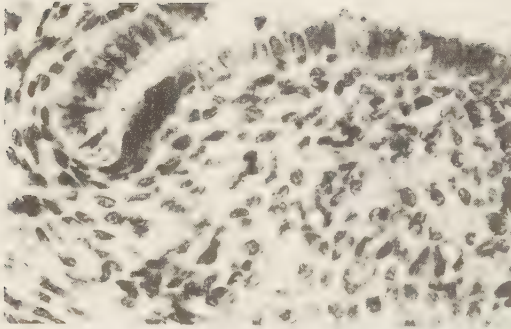
Die Epithelzellen
sind weniger hoch als
in a, haben kompakte,
mittelständige Kerne.
Sonst die unter a be-
schriebenen Verände-
rungen in geringerem
Maß.



c

30 µg Östradiol s.c.
über 7 Tage.

Die Epithelzellen
sind hoch und breit,
ihr Zytoplasma hell.
Dazu: stark vermehrt-
es Endometrium.

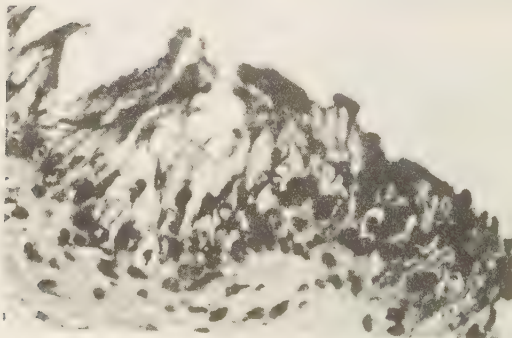


a

Unbehandelte Kontrollen.

Endometrium mit niedriger Epithelschicht, deren Kerne mittelständig und kompakt sind. Das Endometrium ist im Vergleich zu a-c atrophisch.

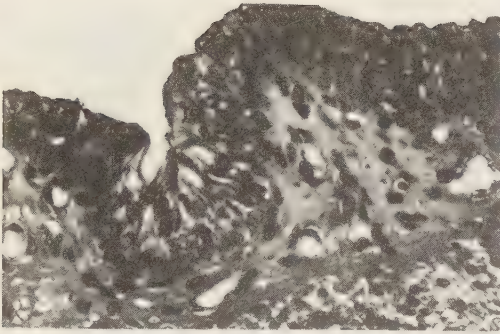
Bildtafel 2, Teil B (x 560) ,Vaginalepithel
hypophys-ovarektomierter juveniler Tiere nach 7 tägiger
Anarogen- bzw. Östrogenbehandlung.



a

1 mg Testosteron s.c.
über 7 Tage.

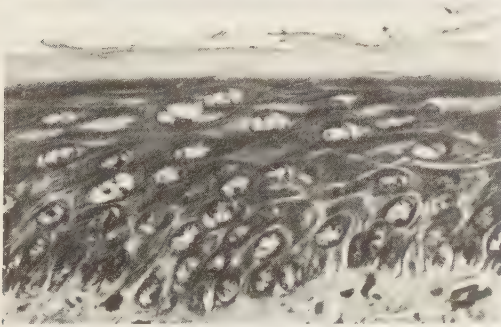
Zwei- bis dreischichtiges Schleimzellen-
epithel



b

1 mg Mesteroon s.c.
über 7 Tage.

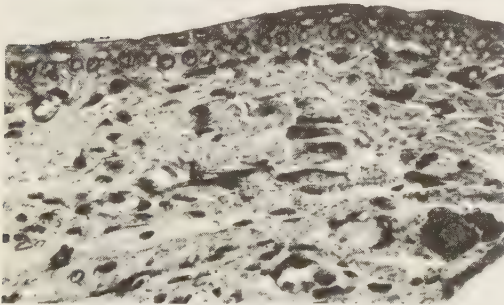
Ähnlicher Befund
wie bei a.



c

30 µg Östradiol s.c.
über 7 Tage.

Mehrschichtiges,
verhorntes Platten-
epithel.



d

unbehandelte Kon-
trolle .

Atrophisches Vaginal-
epithel.

epithel auf. Auch nach Mesterolol entstanden zwei bis drei Schichten eine Epithels mit zahlreichen schleimoiden Zellen. 50 µg Östradiol führten zu einem mehrschichtigen vernetzten Plattenepithel (Bildtafel 2, Teil B).

VI Histologie der Vaginalschleimhaut unter Testosteron allein und bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron und Östradiolundecylat.

Innerhalb von acht Tagen baute sich bei der erwachsenen ovariectomierten Ratte das zuvor weitgehend atrophisierte Vaginalepithel unter 1 mg Testosteron/Tag wieder auf. Wurde gleichzeitig mit dem Androgen Cyproteron gegeben, blieb diese Schleimhautproliferation aus (Bildtafel 3).

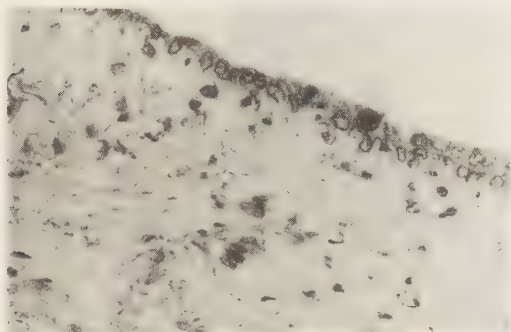
Ging der Testosterongabe von 1 mg pro Tag zwei Injektionen eines Östrogendepotpräparates (je 50 µg Östradiolundecylat) voraus, so entstand nach 7 Tagen ein vier- bis fünfreihiges Schleimepithel. Bei gleichzeitiger Cyproteronapplikation bildete sich das für Östrogenwirkung typische mehrschichtige vernetzte Plattenepithel aus (Bildtafel 4).

VII Testosteron-, Mesterolol- und Cyproteroneinfluß auf den Öffnungstermin der Vagina 21 Tage alter, juveniler Ratten.

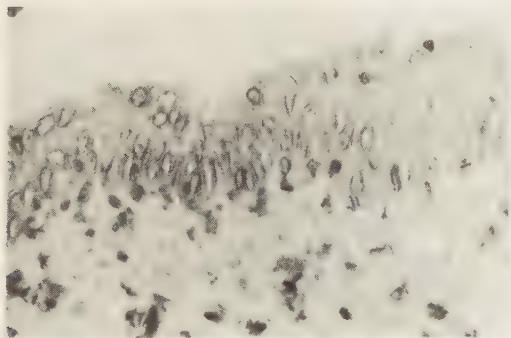
Sowohl bei intakten als auch bei ovariectomierten Tieren führten Testosteron und Mesterolol zu einer vorzeitigen Öffnung der Vagina, wobei die Vaginalabstriche stets einen Met- oder Mösstrus zeigten. Der Öffnungstermin

Bildtafel 3 (x 560)

Cyproteronaabhängiger Androgenantagonismus an der
Vaginalschleimhaut der erwachsenen, ovariectomierten
Ratte.

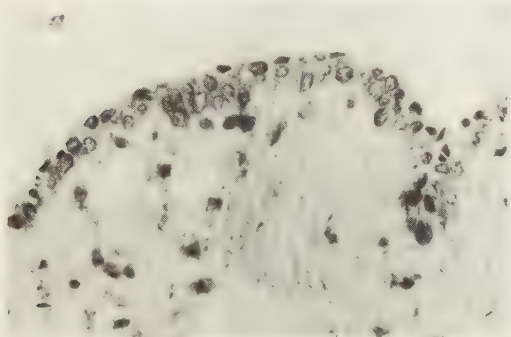


a
unbehandelte Kontroll-
le.
weitgehende Atrophie
des Epithels



b
1 mg Testosteron
s.c. über 7 Tage

Ein fünf- bis sechs-
schichtiges Epithel
wird sichtbar

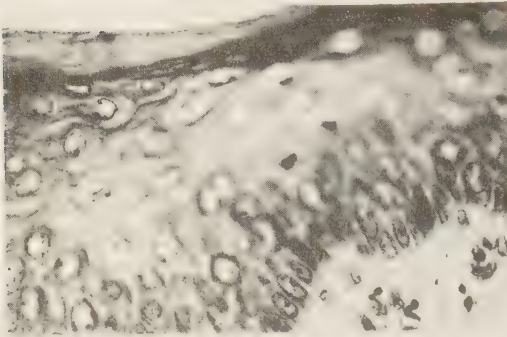


c
1 mg Testosteron s.c.
plus 10 mg Cyprote-
ron s.c. über 7 Tage

Die Proliferation
des Epithels ist
aus.

Bildtafel 4 (x 500)

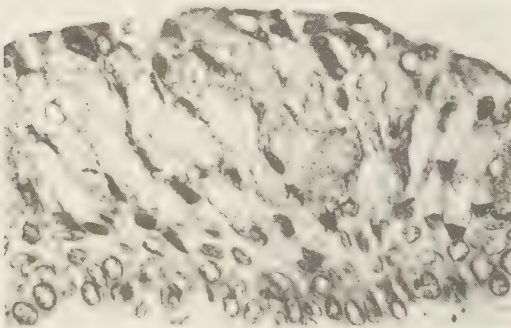
Hemmung des Testosteroneffektes an der Vagina östrogenisierter, erwachsener, ovariectomierter Ratten durch Cyproteron.



a

2 x 50 µg Östradiol-undecylat s.c. an Tag 1 und 8 des Versuches.

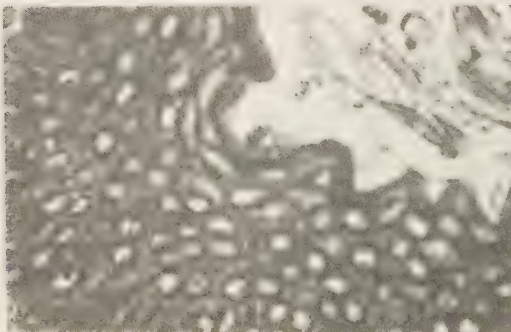
Mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel an Tag 15.



b

nach Östrogenisierung wie bei a, von Tag 8 - 14 je 1 mg Testosteron s.c. tägl.

Hohes Schleimepithel an Tag 15.



c

Behandlung wie unter b, zusätzlich zur Testosterongabe: je 10 mg Cyproteron s.c.

Ausbleiben des Androgeneffektes, ein mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel entsteht an Tag 15.

lag um so früher, je größer die gewählte Dosis war (150 µg, 450 µg, 1350 µg). (Abb. 12). Auffallend war, daß bei gleicher Dosis von Testosteron oder Mesterolone die Ovariectomie keine Terminveränderung bewirkte.

Erstaunlicherweise öffneten sich die Vaginen intakter Weibchen bereits nach 10 maliger Gabe von 10 mg Cyproteron pro Tag. Abstriche und Histologie der Vagina ließen eindeutig einen Östrus erkennen. Von den ovariectomierten Tieren zeigten etwa ein Drittel der Gruppe unter Cyproteron nach 22 Tagen bereits eine offene Vagina, während unbehandelte Kontrollen noch nach 50 Tagen ausnahmslos eine geschlossene Vagina hatten. Bei den intakten Kontrolltieren lag der Öffnungstermin im Mittel bei 38 Tagen nach Versuchsbeginn (Abb. 12).

Versuche, die durch Androgene induzierte vorzeitige Vaginalöffnung bei der juvenilen Ratte mit Cyproteron zu antagonisieren, verliefen deshalb wegen der sich herausstellenden Eigenwirkung des Antiandrogens negativ.

Effekt von Mesteron, Testosteron und Cyproteron auf die vorzeitige Kanalisation der Vagina.
Tägliche Hormongaben ab 21. Lebenstag bis zum Tag der Vaginalöffnung.

Substanz und tägliche Dosis (s.c.)	Anzahl der Ratten	Tag der Vaginalöffnung														Zustand der Ratten
		3	7	11	15	19	23	27	31	35	39	43				
Kontrollen unbehandelt	10														Intakt	
Cyproteron 10 mg	10		●							●						
Mesterolone	10		●													
	9		●													
	10		●													
Testosterone	10				●											
	10		●													
	10		●													
Kontrollen unbehandelt	10														Ovar- ekto- miert (OE)	
Cyproteron 10 mg	18															
Mesterolone	10		○													
	10		○													
	10		○													
Testosterone	9															
	10															
	10															

* 1/3 der Tiere hatte die Vagina geöffnet.
Daraufhin wurde der Versuch abgebrochen.

** Keine Vagina geöffnet
○ Mittlerer Fehler

* $\frac{1}{3}$ der Tiere hatte die Vagina geöffnet.
Daraufhin wurde der Versuch abgebrochen.

** Keine Vagina geöffnet

○ Mittlerer Fehler

D DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, daß Uterus und Vagina der Ratte Rezeptoren für Androgene besitzen (KORENCHIEVSKY, DENNISON u. HALL 1957; NATHANSON, FRANSEEN, SWEENEY 1958; NEUMANN u. ELGER 1966; LADINSKY, GRUCHOW u. PECKHAM 1968).

Der Uterus dürfte sich schon neonatal unter endogenem Androgeneinfluß entwickeln noch bevor Östrogene in biologisch faßbaren Mengen im Kreislauf waren. Auf das erste Auftreten von Östrogenen - die sich bisher noch nicht spezifisch hemmen lassen - reagierte der Uterus sofort mit einer erheblichen Gewichtszunahme, die jede mögliche androgenoedingte Zunahme überdeckte. Es gelang jedoch den Zeitpunkt dieses plötzlichen Gewichtsanstieges durch Cyproteronbehandlung um eine Woche hinauszuzögern, ohne daß sich hierfür eine Ursache angeben ließe. Auffällig war, daß der Uterus als einziges der untersuchten Organe (ausgenommen die Nebentieren) diese Androgenabhängigkeit in Form von Gewichtsverlusten zeigte. Hätte es sich bei der Cyproteronwirkung nur um einen anti - anabolen Effekt gehandelt, z. B. einen verminderten Anreiz der Eiweißsynthese, hätte das Körpergewicht der Tiere insgesamt eine ähnliche Abhängigkeit zeigen müssen.

Die etwas verlangerten Östrusphasen erwachsener Tiere

unter Cyproteron lassen nicht mit Sicherheit auf einen etwaigen spezifischen androgenbedingten Mechanismus innerhalb des normalen Ablaufes des Sexualzyklus schließen. Auch ist damit keine Aussage über eine veränderte Gonadotropinsekretion und / oder Steroidsynthese möglich.

Erwähnenswert ist, daß die Östrogenaktivität neonen Cyproteron nicht abnahm, wie auch die endogene Östrogenproduktion im juvenilen, intakten Tier durch Cyproteron nicht unterdrückt wurde. Demnach ließ sich ein Einfluß des Cyproterons auf die Östrogensynthese in diesen biologischen Versuchen nicht feststellen.

Daß die Androgenproduktion in der Ratte durch LH - Gaben gesteigert werden kann, wissen wir aus Untersuchungen von u.a. GREENE u. BURRILL (1959 a und b) und FALK, MENADER u. NORDENSTEDT (1952). Auch in dieser Arbeit konnten die Befunde an juvenilen, hypophysektomierten Ratten bestätigt werden. Es gelang nämlich die durch HCG (die Substanz besitzt ausschließlich LH - Aktivität) induzierte Gewichtszunahme des Uterus und die Schleimhautproliferation der Vagina durch gleichzeitiges spezifisches Antianarogen zu hemmen. Auch das hier verwendete PMS (diese Substanz besitzt ebenso große LH - Aktivitäten wie HCG, zusätzlich jedoch FSH - Wirkung)

die Androgenbildung zu stimulieren. Zwar war die PMS Wirkung auf den Uterus (Gewichtszunahme und sekretorische Umwandlung des Schleimhautepithels) bei niedriger Gonadotropindosis (4 IE) durch Cyproteron nur mäßig zu beeinflussen. Nach 40 IE PMS ließ sich die Gewichtszunahme des Uterus nicht mehr mit Cyproteron hemmen. An der Vagina hingegen wurden die nach PMS entstandenen Veränderungen durch das Antiandrogen stark beeinflußt. Statt der Muzifizierung, wie sie auch nach gleichzeitiger Testosteron- und Östradiolgabe beobachtet werden konnte (HUGGINS u.a. 1954; LADINSKY, GRUCHOW u. PECKHAM 1968), bildete sich nach zusätzlichem Cyproteron ein verhorntes Plattenepithel, das eine typische Antwort auf Östrogenbehandlung ist.

Auch bei diesem Versuch verlief die Östrogenproduktion im Organismus der hypophysektomierten Ratte bei geeigneter Gonadotropingabe trotz Anwesenheit von Antiandrogenen anscheinend ungestört.

Inwieweit jedoch das Ausbleiben der Gewichtszunahme des Uterus hypophysektomierter Tiere nach einmaliger Gonadotropininjektion bei gleichzeitiger Cyproterongabe auf eine behinderte Steroidsynthese zurückzuführen ist, muß noch geklärt werden.

Testosterongaben erhöhten die Uterusgewichte sowohl der intakten als auch der ovar- und / oder hypophysektomierten

juvenilen Weibchen erheblich (KORENCHEVSKY, DENNISON u. HALL 1957; NEUMANN u. ELGER 1966). Stets ließen sich diese Gewichtszunahmen durch Cyproteron verringern. Beim intakten Tier nahm nach längeren Cyproterongaben (14 Tage) die Wirkung dieser Substanz ab - ersichtlich am Nachlassen ihrer antiandrogenen Eigenschaften - ,was durch eine stärkere Gonadotropinsekretion erklärt werden könnte.

Die Nebennierengewichte der juvenilen Tiere erreichten auch bei intakter Hypophyse nach Cyproteronbehandlung stets sehr niedrige Werte. Diese Atrophie ist - wie die Ergebnisse von DOMENICO und NEUMANN (1967) zeigten - auf eine Hemmung der ACTH (= Adrenocorticotropes Hormon) - Sekretion der Hypophyse durch Cyproteron zurückzuführen.

Der Vergleich der Trocken- und Feuchtgewichte der Uteri nach Testosteron - bzw. Östradiolbehandlung ergab, daß die Substanzzunahme des Organs nach beiden Hormonen in der gewählten Dosis etwa gleich noch war.

Das synthetische Mesterolone, das im Gegensatz zu dem natürlich vorkommenden Testosteron nicht oder nur sehr mäßig in östrogenwirksame Metaboliten verstoffwechselt

werden kann, rief in hypophys-ovarektomierten Tieren praktisch gleichartige Effekte hervor wie das Testosteron. Diese Reaktionen waren von den Östrogen-bedingten Vorgängen an Uterus und Vagina deutlich verschieden. Es scheint, daß diese androgenen Reaktionen nicht oder nur sehr bedingt durch Östrogen-wirksame Metaboliten des Testosterons bewirkt werden, im wesentlichen aber auf der inharenten Androgenität des Testosterons und des Mestrolons beruhen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf den eindeutigen Androgenantagonismus des Cyproterons an der Vaginalschleimhaut ovariectomierter, östrogenisierter und androgenbehandelter geschlechtsreifer Weibchen hingewiesen.

Der Mechanismus der durch Testosteron induzierten Vaginalöffnung, die sowohl bei der intakten als auch der ovariectomierten juvenilen Ratte ohne größere Unterschiede der Latenzzeiten hervorgerufen werden konnte, ließ sich nicht eindeutig erklären. Das Mestrolon zeigte nach etwa dem gleichen Zeitintervall dieselbe Wirkung. Die Tatsache, daß die Vaginalschleimhaut nach beiden Substanzen eine Proliferation erfährt, läßt die Annahme zu, daß allein dies als mechanisches Moment die vorzeitige Kanalisation bewirkte. Erschwert wurde die Interpretation auch dadurch, daß

das als Antiandrogen benutzte Cyproteron sich im Bezug auf die Vaginalöffnung als nicht antagonistsch erwies. Es zeigte im Gegenteil einen starken Eigeneffekt, indem es auch bei Fehlen der Ovarien die Vagina vorzeitig öffnete. Die Vaginalschleimhaut zeigte dabei stets deutlich Östrogenaktivitäten (verhorntes Plattenepithel). Dieser überraschende Befund ließ sich bisher nicht erklären. Damit wurde eine weitere Testosteronwirkung gefunden, die - ebenso wie der durch Testosteron verlängerte Hexobarbitalschlaf bei geschlechtsreifen Ratten und bei infantilen Mäusen (HEMPEL 1967) - **nicht** durch Cyproteron antagonisiert werden konnte.

Auf Grund des stark verzögerten Wachstums des Uterus der neugeborenen und der juvenilen Ratte nach Antiandrogenbehandlung läßt sich eine Rolle endogener Androgene in dieser Entwicklungsphase im Sinne einer Wachstumsförderung des Uterus vermuten. Dabei muß die Frage der Herkunft dieser Androgene offen bleiben. Die hier beim geschlechtsreifen Tier erhaltenen Befunde haben jedoch keine Hinweise auf eine mögliche Funktion androgenwirksamer Substanzen im Organismus weiblicher Ratten geben können.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Das spezifische Antianarogen Cyproteron (1,2 α -Methylen-6 -chlor- Δ^6 -17 α -nuyaroprogesteron) verminderte in neonatalen, intantilen und juvenilen Ratten die Gewichte von Uterus und Neoennieren, verlangerte in geschlechtsreifen Ratten die Östruspase des Sexualzyklus.

In hypophysektomierten juvenilen Weibchen liefen trotz Cyproteron unter dem Einfluß von HCG oder PMS dosisabhängige Steroidsynthesen ab. Hierbei wurden gleichzeitig antianarogene, jedoch keine antiöstrogenen Effekte an Uterus und Vagina registriert. Die unter PMS einsetzende Proliferation der Vaginalschleimhaut wurde bei gleichzeitiger Cyproterongabe in ein verhorntes Plattenepithel verwandelt.

Cyproteron reduzierte in juvenilen intakten, hypophys- und / oder ovariectomierten Ratten durch Testosteron stimulierte Uterusgewichte.

Mesterolone wirkte in hypophys-ovariectomierten juvenilen Ratten an Vagina und Uterus im Prinzip wie Testosteron, es aktivierte jedoch die entsprechenden Schleimhäute weniger stark.

Bei ovariectomierten geschlechtsreifen Ratten verhinderte Cyproteron weitgehend androgenabhängige Prozesse der Vaginalschleimhaut: Proliferation und Muzifizierung, letztere

hervorgerufen durch Östrogenvorbehandlung und Androgengabe.

Nachdem das Cyproteron, ebenso wie Testosteron und Mesterolone, bei juvenilen intakten und ovariectomierten Ratten auch eine vorzeitige Kanalisation der Vagina ausgelöst hatte, wurde das Antiandrogen für diesen Parameter nicht mehr zusammen mit den Androgenen ausgetestet.

Bei neonatalen und juvenilen Weibchen ist eine wachstumsfördernde Funktion endogener Androgene auf den Uterus denkbar. Anhaltspunkte für eine Rolle endogener Androgene im Organismus der erwachsenen Ratte ergaben sich aus den hier erhobenen Befunden nicht.

F LITERATUR

- v. BERSWORDT-WALLRABE, R., F. NEUMANN 1968. - Successful Reinitiation and Restoration of Spermatogenesis in Hypophysectomized Rats with Pregnant Mare's Serum after a long Term Regression Period. Separatum Experimentia, 24, 499.
- BURRILL, M.W., R.R. GREENE 1959. - Androgen Production in Normal Intact and Castrate Immature Female Rats. Proc. soc. exp. Biol., 42, 764.
- BURRILL, M.W., R.R. GREENE 1941. - Androgen Production in the Female Rat; the Ovary and the Adrenal in the Immature Rat. Endocrinology, 28, 871.
- BUSCHBECK, H. 1954. - Neuere Erkenntnisse über die Ovarialfunktion und ihre bildliche Darstellung. Zbl. Gynäk., 76, 1631.
- DOMENICO, A., F. NEUMANN 1967. - Wirkung von antiandrogen wirksamen Steroiden auf die Funktion und Morphologie der Nebennieren von Ratten. 12. Symposion der Dtsch. Ges.f. Endokrin. Wiesbaden 1966, s. 512-14. Springer Verlag Bln.-Heidelberg-New York.
- FALK, B., K. MANADER, O. NORDANSTEDT 1962. - Androgen Secretion by the Rat Ovary. Nature, 193, 593.
- GAARENSTROOM, J.H., S.E. de JONGH 1946. - Contribution of the Knowledge of the Influences of Gonadotropies and Sex Hormones on the Gonads of Rats. New York-Amsterdam: Elsevier Publ. Company.

- GERHARDS, E., H. GIBIAN, K. H. KOLB 1966. - *Arz neimittelforschung*, 16, 458.
- GREENE, R. R., M. W. BURRILL 1959 a. - Experimental Intersexuality Masculinisation of Female Rats by Postpartum Treatment with Anterior-Pituitary-like Hormon. *Proc. Soc. exp. Biol. NY*, 40, 514.
- GREENE, R. R., M. W. BURRILL 1959 b. - Androgenic Function of APL Stimulated Ovaries in Immature Rats (Anterior Pituitary + like Gonadotropic Hormone). *Proc. Soc. exp. Biol. NY*, 42, 761.
- HEMPPEL, R., 1967. - Der Einfluß eines Antiandrogens auf die Schlafdauer männlicher und weiblicher Mäuse und Ratten nach Hexobarbitalgabe. *Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.*, 257, 27.
- HOFFMANN, W., H. BREUER 1960. - Wirkung von 1,2 α -Methylen-6-chlor- $\Delta^{4,6}$ pregnandien-17 α -ol-3,20-dion (Cyproteron) auf die Biogenese von C₁₉-Steroiden in Rattentestes. *Acta Endocr. (Kbh.)*, 57, 623.
- HOFFMANN, W., H. BREUER, F. NEUMANN 1968. - Wirkung einer Behandlung mit einem Antiandrogen (Cyproteron) auf die Aktivität von Steroidenzymen bei der Ratte. *Arzneim.-Forschung.*, 18, 586.
- HUGGINS, C., E. V. JENSEN, A. S. CLEVELAND 1954. - Chemical Structure of Steroids in Relation to Promotion of Growth of the Vagina and Uterus, *J. exp. Med.*, 100, 225.

- JUNKMANN, K., 1959. - Die Androgene des Ovars. 6. Symp. Dtsch. Gesellschaft f. Endokrinologie, Kiel, Springer Verlag Berlin.
- JUNKMANN, K., 1962. - Gedanken über die Regelung der Ovarialfunktion. Berliner Medizin, Sonderdruck 12, 81.
- JUNKMANN, K., F. NEUMANN 1964. - Zum Wirkungsmechanismus von an Feten antimaskulin wirksamen Gestagenen. Acta Endocr. (Koh.) Suppl., 20, 139.
- KORENCEVSKY, V., M. DENNISON, K. HALL 1957. - The Action of Testosteron Propionate on Normal Adult Female Rats. Biochem. J. 31, 780.
- LADINSKY, J. L., H. W. GRUCHOW, B. M. PECKHAM 1968. - Cellular Behaviour of the Vaginal Epithelium Treated with Testosteron Propionate alone and in Combination with Diethylstilboestrol. J. Endocr. 41, 161.
- NATHANSON, I. T., C. C. FRANSEEN, A. R. SWEENEY 1958. - Nature of the Action of Testosterone on Genital Tract of the Immature Female Rat. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 39, 385.
- NEUMANN, F., W. ELGER 1966. - Eine neue Methode zur Prüfung Antiandrogen wirksamer Substanzen an weiblichen Ratten, Acta Endocr. 52, 54.
- NEUMANN, F., W. ELGER, H. STEINBECK, R. V. BERSWORTZ-WALLRABE 1967. - Antiandrogene. 13. Symp. Dtsch. Gesellschaft f. Endokrinologie, Würzburg, 78.

NEUMANN, F., R. WIECHERT, M. KRAMER, G. RASPE 1966. - Tier-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Androgen, Mesterolone (1α -Methyl- 5α -androstan- 17β -ol- 13 -on). Arzneim. -Forschung 16, 455.

PONSE, K. 1955. - La fonction androgène de l'ovaire chez l'animal. Rapports IIIe Réunion Endocrinologistes Langue Française, 89.

Herrn Professor Kramer danke ich für das Überlassen des Themas dieser Arbeit. Seine Ratschläge und Anregungen sind mir eine wertvolle Hilfe bei der Ausarbeitung gewesen.

Besonders danke ich Herrn Dr. von Berwordt - Wallrabe, der mir mit seinem Rat geholfen hat, manche Schwierigkeiten im Verlauf der Versuche und bei der Zusammenstellung der Ergebnisse zu überwinden. Die Arbeit in seinem Laboratorium wird mir in angenehmer Erinnerung bleiben.

Dr. Neumann danke ich für das Interesse am Fortgang der Versuche und für die Durchsicht der Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie, besonders Frl. Creutz, Frau Kosub und Frl. Reichert, die die Hypophysektomien besorgten und Frl. Freese, die die histologischen Schnitte und Färbungen anfertigte.

Der Firma Schering danke ich für die großzügige materielle Unterstützung, die ich während der Dauer meiner Tätigkeit erhielt.

Lebenslauf

Am 22. März 1944 wurde ich als zweites Kind des Arztes Dr. med. Heinz Kristukat und seiner Ehefrau Clara Kristukat, geb. Rathjen, in Mohrungen/Ostproußen gebooren. Nach fünf Grundschuljahren besuchte ich das Französische Gymnasium zu Berlin, wo ich 1964 die Reifeprüfung bestand. Im Frühjahr des gleichen Jahres begann ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Dort legte ich die naturwissenschaftliche und die medizinische Vorprüfung ab und bestand im Februar 1970 das Medizinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

